

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BG.

ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

Patent
Number: JP4334357

Publication
date: 1992-11-20

Inventor(s): HOSODA AKIHIKO; others: 06

Applicant(s):: FUJIREBIO INC

Requested
Patent: ☐ JP4334357

Application
Number: JP19910128256 19910502

Priority
Number(s):

IPC C07C233/57 ; A61K31/445 ; A61K31/495 ; A61K31/55 ; C07C49/35 ; C07C69/74 ;
Classification: C07C69/757 ; C07C271/38 ; C07C317/24 ; C07C317/44 ; C07D205/04 ; C07D207/16 ;
C07D207/48 ; C07D211/60 ; C07D211/62 ; C07D211/96 ; C07D223/06 ; C07D225/02 ;
C07D243/04 ; C07D401/06 ; C07D413/06 ; C07D417/06

EC
Classification:

Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity- inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.

CONSTITUTION: A compound of formula I [X is COR<1>, CO₂R<2>, SO₂R<3>, etc., (R<1>-R<3> are H, 1-15C hydrocarbon, etc.); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue, -D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.); n is 0,1; C is -OR<9>, -N(R<10>)(R<11>) (R<9> is 1-10C hydrocarbon; R<10>, R<11> can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzyloxycarbonylpiperidine-2- carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E<2>-(W)_n-C(E<2> is the same as E<1>) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30 deg.C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BG

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-334357

(43) 公開日 平成4年(1992)11月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 0 7 C 233/57		7106-4H		
A 6 1 K 31/445	A A M	7252-4C		
31/495		7252-4C		
31/55		7252-4C		
C 0 7 C 49/35		7330-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-128256

(22) 出願日 平成3年(1991)5月2日

(71) 出願人 000237204

富士レボ株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目7番1号

(72) 発明者 細田 昭彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ボ株式会社内

(72) 発明者 田辺 直子

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ボ株式会社内

(72) 発明者 中山 敬英

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ボ株式会社内

最終頁に続く

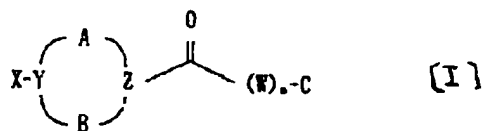
(54) 【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

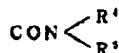
* 【構成】 一般式 (I) で表わされる酵素阻害作用を有するアシル誘導体。

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻害するアシル誘導体を提供する。

*



式中XはCOR¹, CO₂R², SO₂R³,



を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす (具体的には、X A Z Bで表わされる環はピペリジン、ピロリジン、アザチノン、ピペラジン、ホモピペラジ

ン、8-アザシクロオクタン等の環である)。又WはN端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、nは0又は1である。CはOR⁴又は-N(R⁵) (R¹)を表わす。]

【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用がいっそう増強された化合物であり抗痴呆剤特に抗健忘症剤としての効果が期待される。

1

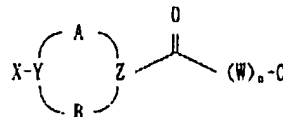
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

* 【化1】

*



で表わされる化合物

式中

XはCOR¹、CO₂R¹、SO₂R¹、CON $\begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$ を表わし、

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は同一もしくは相異な
って水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数
1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香
族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もし
くは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単
結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメ
チレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3の
ポリメチレン基を表わす。Wはアミノ酸残基又は-D-
C(O)-を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、
アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水
素環、又は-C(R⁶)(R⁷)-N(R⁸)-を表わ
す。R⁶、R⁷、R⁸は同一又は相異なって、水素原
子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、
芳香族炭化水素基を表わす。また-C(R⁶)(R⁷)-
N(R⁸)-は一体となって4から6員環を形成し、
該環基はイオン原子を含んでいても良い。nは0又は1
である。Cは-O(R⁹)、-N(R¹⁰)(R¹¹)を表わ
し、R⁹は芳香族で置換されていても良い炭素数1から
10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香
族炭化水素基又は複素環式基を表わす。R¹⁰及びR¹¹は
一体となって置換されていても良い環基を有する。で示
されるアシル誘導体。

【請求項2】 前記化1において、Cが-O(R⁹)である
アシル誘導体。

【請求項3】 前記化1において、Cを構成するR⁹が
炭素数1から10の直鎖状、若しくは分岐鎖状の飽和炭※

※炭化水素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

【請求項4】 前記化1において、R⁹がメチル基、エ
チル基、t-ブチル基である請求項1、請求項2又は請
求項3記載のアシル誘導体。

【請求項5】 前記化1において、Cが-N(R¹⁰)(
R¹¹)であるアシル誘導体。

【請求項6】 -N(R¹⁰)(R¹¹)が一体となって4
から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原
子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基
で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のア
シル誘導体。

【請求項7】 -N(R¹⁰)(R¹¹)がピロリジン、チ
アゾリジン、2-ホルミル-ピロリジン、4-ホルミル
-チアゾリジン、2-ホルミル-アゼチジン、アゼチジ
ン、ピペリジン、モルホリン又はチオモルホリンである
請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

【請求項8】 前記化1において、Y、A、Z及びB¹
を以て形成される環状構造が3から8員環である請求
項1記載のアシル誘導体。

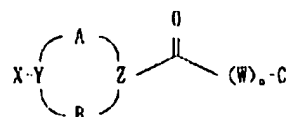
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はプロリルエンドペプチダ
ーゼ(Prolyl endopeptidase以下“PEP”と略称する。)活性阻害作用を有する一般
式

【0002】

【化1】



で表わされる化合物

式中

XはCOR¹、CO₂R¹、SO₂R¹、CON $\begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$ を表わし、

【0003】 R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は同一も
しくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されてい
ても良い炭素数1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は
不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭※

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

【0004】Wはアミノ酸残基又は-D-CO-を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は-C(R⁶)(R⁷)-N(R⁸)-を表わす。

【0005】R⁶、R⁷、R⁸は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また-C(R⁶)(R⁷)-N(R⁸)-は一体となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

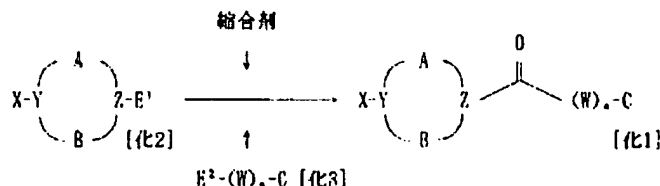
【0006】nは0又は1である。

【0007】Cは-OR⁹、-N(R¹⁰)(R¹¹)を表わし、R⁹は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす。R¹⁰及びR¹¹は一体となって置換されていても良い環基を有する。で

示されるアシル誘導体に関する。

【0008】

【従来の技術】PEPは、バソプレシンの如き、プロリンをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。一方、バソプレシンは脳内において、バソプレシンを(脳内に)投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され(Nature, 212, 148-149 (1966))、その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、PEPを阻害させるか、あるいは、脳内のバソプレシンを直接与えるかの方法を採用することができる。近年、バソプレシンの関与した健忘症(反応：)



【0015】(式中、E¹又はE²は同一又は相異なって水素原子又はカルボキシル基を表わし、A、B、C、W、X、Y、Z及びnは前記と同じである。)本反応は、前記式化2で表わされる化合物と前記式化3で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

【0016】本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキシカルボニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アゼチジン-2-カル

* 忘症改善にあたっては、バソプレシンの製剤化の困難性、入手の容易さ、生体内の安定性の理由からPEPを阻害させる効果を有する化合物を開発することが盛んに行なわれている。この阻害を示す化合物としては例えば、ONO-1603(特開平1-156957)、Cbz-Pro-Prolinal(日本農芸化学会誌58 (No. 11), 1147 (1984))、KNP-057(日薬理誌94, 223 (1989))など。ピロリジン骨格あるいはチアゾリジン骨格を有する化合物が知られている。

【0009】さらに、PEP阻害を示す化合物にはHIV合胞体形成抑制作用を有することも報告されており(特開平2-124818)、抗HIV剤としての可能性も示唆されている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来知られている前記ピロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、PEP活性阻害作用を有するものの、未だ十分な臨床上的効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、PEP活性阻害剤の活性増強を目的とし、鋭意研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いPEP活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに到った。

【0012】本発明化合物は、抗健忘剤、脳循環改善剤、抗HIV剤、PEP活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシル誘導体に関するものである。

【0013】以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

【0014】

【化2】

ポン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、L-1-(シクロペンチルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ブトキシカルボニル)-ビ

7

ロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-フェノキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,6-ジクロロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(3-エトキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-3-(オクチルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(アリルオキシカルボニル)-シクロオクタンカルボン酸、トランス-5-(ネオペンチルオキシカルボニル)-シクロオクタンカルボン酸、L-1-(メタンスルホニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(メタンスルホニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(エタンスルホニル)-

ビロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンゼンスルホニル)-ビロリジン-2-カルボン酸、L-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビロリジン-3-カルボン酸、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(トリフルオロメタンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(シクロペンタンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(ナフタレン-1-スルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(ヘプタン-1-スルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェノキシプロパンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(5-ヘキセンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロロベンゼンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(3-シアノベンゼンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(3-メトキシベンゼンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(E-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロパンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(4-フェニルブタンスルホニル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニルチオプロパンスルホニル)-

ビロリジン-4-カルボン酸、1-(シンナミルスルホニル)-ホモビロリジン-4-カルボン酸、L-1-(E-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-ホモビロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン-

8

1-スルホニル)-ホモビロリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ホモビロリジン-4-カルボン酸、L-1-(トリフルオロメタンスルホニル)-1-アザシクロオクタン-4-カルボン酸、L-1-(イソキノリン-5-スルホニル)-1-アザシクロオクタン-5-カルボン酸、トランス-2-(4-プロモベンゼンスルホニル)-シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(キノリン-8-スルホニル)-シクロペンタンカルボン酸、トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフタレン-1-スルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(E-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-シクロヘプタンカルボン酸、L-1-(ホルミル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(ピバロイル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-シクロヘキシルアセチル-ビロリジン-3-カルボン酸、1-アセチル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-プロピオニル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-ブチリル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-イソブチリル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-バレリル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-イソバレリル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-ピバロイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-ヘキサノイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-ヘプタノイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-オクタノイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-ノナノイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-デカノイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-シクロペンタンカルボニル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-シクロヘキサンカルボニル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-シクロヘプタンカルボニル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-シクロペンチルアセチル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-シクロヘキシルアセチル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-アクリロイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-プロピオイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-クロトノイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-シンナモイル-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(3-クロロ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロロ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(2-ニトロ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(3-ニトロ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(4-ニトロ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(2-プロモ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(3-プロモ-シンナモイル)-ビロリジン-4-カルボン酸、1-(4-プロモ-シンナモイ

9

ル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-メトキシ-シンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(フェニルチオアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロロフェニルチオアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フェニルブチリル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロフェニルアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フルオロフェニルアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フルオロフェニルアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(5-フェニルペンタノイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(ベンザルアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-クロロベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-アミノベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-シアノベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェノキシベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルベンゾイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(フロイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-チオフェンカルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(ニコチノイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(イソニコチノイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(キノリン-2-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(イソキノリン-1-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(イソキノリン-2-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(ピロール-2-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(ピラジン-2-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ベンジルオキシカルボニル) -ピペリジン-2-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ベンジルオキシカルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-オクソピロリジン-2-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-メトキシ-シンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシ-シンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェノキシ-シンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-

10

(2-シアノ-シンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-トリフルオロメチル-シンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ベンジルオキシシンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3,4-ジクロロシンナモイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-(3-ピリジル)-アクリロイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(フェニルアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(ジフェニルアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(フェノキシアセチル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-アミノブチリル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-(N-フェニル-アミノ)-ブチリル) -ピペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(シンナモイル) -ホモピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-クロロシンナモイル) -ホモピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(1-ナフトイル) -ホモピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-ナフトイル) -ホモピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-フェニルプロピオニル) -ホモピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-フェニルブチリル) -ホモピペリジン-4-カルボン酸、(L) -1-フェノキシアセチル-ホモピペリジン-3-カルボン酸、(L) -1-フェニルチオアセチル-ホモピペリジン-4-カルボン酸、トランス-3-(シクロヘキシルアセチル) -シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(シクロヘキサンカルボニル) -シクロペンタンカルボン酸、トランス-3-(チオフェン-2-カルボニル) -シクロペンタンカルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(シンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(2-クロロ-シンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(1-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル) -シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(シンナモイル) -シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(2-クロロ-シンナモイル) -シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(1-ナフトイル) -シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(2-ナフトイル) -シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル) -シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(シンナモイル) -シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(2-ク

10

50

13

-ベンジル-ピペラジン-4-カルボニル)-ピペリジ
 ン-4-カルボン酸、1-(1-フェニル-ピペラジン
 -4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-
 -(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピ
 ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチ
 ル)-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、
 1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペリ
 ジン-4-カルボン酸、1-(N-ベンゾイルカルバモ
 イル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(P
 トルエンスルホニル)-カルバモイル)-ピペリジ
 ン-4-カルボン酸、1-1-(N-(1-ナフチル)カル
 バモイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-
 1-(N-フェニルアセチルカルバモイル)-ホモピペ
 ラジン-3-カルボン酸、1-1-(N-アリルカルバ
 モイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-(N
 -ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン
 酸、1-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペ
 ラジン-3-カルボン酸、1-1-(N-(2-クロロ
 ベンジル)-カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタ
 ン-4-カルボン酸、1-1-(N-(2-ナフチル)
 カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタン-4-カル
 ボン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘ
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘキ
 サン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ
 モイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N
 -(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク
 ロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル
 バモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク
 ロヘキサンカルボン酸、4-(N-(3-クロロフェニ
 ル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン
 酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘ
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベン
 ジル-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン
 酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シク
 ロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ
 チル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-ベンジル-カルバモイル)-シクロヘ
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘ
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ
 50

14

モイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N
 -(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク
 ロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル
 バモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シクロ
 ヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロフ
 エニル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘ
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジ
 ル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン
 酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シク
 ロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ
 チル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロオク
 タン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベンジ
 ル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カルボン
 酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロオク
 タン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N
 -(2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロ
 フェニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバ
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N
 -(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-シクロオ
 クタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-メトキシフ
 エニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジル-カルバモイ
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (1-ナフチル)-カルバモイル)-シクロオクタン-
 1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフチル)-カルバ
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N
 -ベンジル-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、5-(N-(2-クロロ-ベンジル)-カル
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-
 (N-(3-クロロ-ベンジル)-カルバモイル)-シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(4-クロ
 ロ-ベンジル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1
 -カルボン酸、5-(N-シンナミルカルバモイル)-
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク
 ロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シクロオクタン
 -1-カルボン酸、5-(N-フェニルカルバモイル)
 50 -シクロオクタン-1-カルボン酸 5-(N-(2-ク

16

10

20

30

40

50

ホモビベラジン、1- (アリルオキシカルボニル) -ホ
 モビベラジン、1- (3-クロロベンジルオキシカルボ
 ニル) -ホモビベラジン、1- (シンナミルオキシカル
 ボニル) -ホモビベラジン、1- (1-ナフチルオキシ
 カルボニル) -ホモビベラジン、1- (エトキシカルボ
 ニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (シク
 ロヘキシルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シク
 ロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) -1,
 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (3-プロモベンジ
 ルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオク
 10 タン、1- (プロピルオキシカルボニル) -1, 4-ジア
 ザ-シクロオクタン、1- (アリルオキシカルボニル)
 -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオ
 キシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、
 1- (2-クロロベンジルオキシカルボニル) -1, 4
 ジアザ-シクロオクタン、1-2- (メタンスルホニ
 ル) -アゼチジン、3- (メタンスルホニル) -アゼチ
 ジン、3- (エタンスルホニル) -アゼチジン、1-2
 - (ベンゼンスルホニル) -アゼチジン、1-2- (シ
 クロペンタンスルホニル) -ピロリジン、1-2- (2
 -メチル-ベンゼンスルホニル) -ピロリジン、1-3
 - (ベンゼンスルホニル) -ピロリジン、1-2- (ブ
 タンスルホニル) -ピベリジン、1-2- (4-メチル
 ベンゼンスルホニル) -ピベリジン、1-3- (ペン
 スルホニル) -ピベリジン、1-3- (ペンタンスルホ
 ニル) -ピベリジン、4- (メタンスルホニル) -ピベ
 リジン、4- (ベンゼンスルホニル) -ピベリジン、4-
 (p-トルエンスルホニル) -ピベリジン、4- (o-
 トルエンスルホニル) -ピベリジン、4- (ナフタレン
 -1-スルホニル) -ピベリジン、4- (ナフタレン-
 2-スルホニル) -ピベリジン、4- (キノリン-8-
 スルホニル) -ピベリジン、4- (イソキノリン-5-
 スルホニル) -ピベリジン、4- (4-クロロ-ベン
 ゼン-スルホニル) -ピベリジン、4- (3-ニトロ-
 ベンゼン-スルホニル) -ピベリジン、4- (トリフル
 オロメタンスルホニル) -ピベリジン、1- (メタンス
 ルホニル) -ホモビベリジン、1- (トリフルオロメ
 20 タンスルホニル) -ホモビベリジン、1- (4-メチル
 ベンゼンスルホニル) -ホモビベリジン、1- (4-プロ
 モベンゼンスルホニル) -ホモビベリジン、4- (ベン
 ゼン-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、4- (ナ
 フタレン-1-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタ
 ン、4- (ナフタレン-2-スルホニル) -1-アザ-
 シクロオクタン、5- (ベンゼンスルホニル) -1-ア
 ザ-シクロオクタン、5- (4-クロロベンゼンスルホ
 ニル) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフタレン
 -1-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、5-
 (ナフタレン-2-スルホニル) -1-アザ-シクロオ
 30 クタン、1- (メタンスルホニル) -ビベラジン、1-
 (ベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (4-メチ

ルベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (2-メチ
 ルベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (ナフタレ
 ン-1-スルホニル) -ビベラジン、1- (ナフタレン
 -2-スルホニル) -ビベラジン、1- (キノリン-8-
 スルホニル) -ビベラジン、1- (イソキノリン-5-
 スルホニル) -ビベラジン、1- (4-クロロ-ベン
 ゼン-スルホニル) -ビベラジン、1- (3-ニトロ-
 ベンゼン-スルホニル) -ビベラジン、1- (トリフル
 オロメタンスルホニル) -ビベラジン、1- (メタンス
 ルホニル) -ホモビベラジン、1- (ベンゼンスルホ
 ニル) -ホモビベラジン、1- (4-メチルベンゼンス
 ルホニル) -ホモビベラジン、1- (2-メチルベンゼ
 ン-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (ナフタレン-
 1-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (ナフタレン-
 2-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (キノリン-
 8-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (イソキノ
 リン-5-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (4-ク
 ロロ-ベンゼン-スルホニル) -ホモビベラジン、1-
 (3-ニトロ-ベンゼン-スルホニル) -ホモビベラ
 20 ジン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) -ホモ
 ビベラジン、1-2-アセチルアゼチジン、1-2-プロ
 パノイルアゼチジン、1-3-ビバロイルアゼチジン、
 3-シクロペンタンカルボニルアゼチジン、3-ベン
 ゾイルアゼチジン、1-2-ホルミル-ピロリジン、1-
 2-シンナモイルピロリジン、1-3-シクロヘキシル
 アセチルピロリジン、1-3- (3-フェニルプロピ
 オニル) -ピロリジン、1-3- (1-ナフトイル) -ピ
 ロリジン、1-2-アセチル-ピベリジン、1-2-ベン
 ゾイル-ピベリジン、1-3-ベンゾイル-ピベリジ
 30 ン、1-3-フェニルアセチル-ピベリジン、1-3-
 デカノイル-ピベリジン、1-3- (4-アミノ-ブタ
 ノイル) -ピベリジン、1-3- (チオフエン-2-カル
 ボニル) -ピベリジン、4-ホルミル-ピベリジン、
 4-アセチル-ピベリジン、4-プロピオニル-ピベ
 リジン、4-ブチル-ピベリジン、4-イソブチル-
 ピベリジン、4-バレリル-ピベリジン、4-イソバ
 レリル-ピベリジン、4-ビバロイル-ピベリジン、4-
 ヘキサノイル-ピベリジン、4-ヘプタノイル-ピベ
 リジン、4-オクタノイル-ピベリジン、4-ノナノ
 イル-ピベリジン、4-デカノイル-ピベリジン、4-シ
 クロペンタンカルボニル-ピベリジン、4-シクロ
 40 ヘキサンカルボニル-ピベリジン、4-シクロヘプ
 タンカルボニル-ピベリジン、4-シクロペンチル
 アセチル-ピベリジン、4-シクロヘキシルアセチ
 ル-ピベリジン、4-アクリロイル-ピベリジン、4-
 プロピオロイル-ピベリジン、4-クロトノイル-
 ピベリジン、4-シンナモイル-ピベリジン、4- (2-
 クロロシンナモイル) -ピベリジン、4- (3-クロ
 ロシンナモイル) -ピベリジン、4- (4-クロロシ
 50 ナモイル) -ピベリジン、4- (2-ニトロシンナモ

(3-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-シアノシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-(3-ピリジル)-アクリロイル)-ビベリジン、4-(フェニルアセチル)-ビベリジン、4-(ジフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、4-(2-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、4-(フェノキシアセチル)-ビベリジン、4-(フェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルブチリル)-ビベリジン、4-(4-フェニルブチリル)-ビベリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(5-フェニルペンタノイル)-ビベリジン、4-(ベンザルアセチル)-ビベリジン、4-ベンゾイル-ビベリジン、4-(2-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-アミノベンゾイル)-ビベリジン、4-(4-シアノベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェニルベンゾイル)-ビベリジン、4-(フロイル)-ビベリジン、4-(2-チオフェンカルボニル)-ビベリジン、4-(ニコチノイル)-ビベリジン、4-(イソニコチノイル)-ビベリジン、4-(キノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベリジン、4-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(ピロール-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(ピラジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-

ル)-ビベリジン、4-(1-ナフトイル)-ビベリジン、4-(2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-アミノ-ブチリル)-ビベリジン、4-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベリジン、L-3-ビバロイル-ホモビベリジン、L-3-シンナモイル-ホモビベリジン、L-4-(n-ヘキサノイル)-ホモビベリジン、L-4-(3-クロロベンゾイル)-ホモビベリジン、L-4-(4-フェニルブチリル)-ホモビベリジン、L-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、L-4-(1-ナフトイル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(シクロペンタンカルボニル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(ジフェニルアセチル)-1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビベラジン、1-アセチル-ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-ブチリル-ビベラジン、1-イソブチリル-ビベラジン、1-バレリル-ビベラジン、1-イソバレリル-ビベラジン、1-ビバロイル-ビベラジン、1-ヘキサノイル-ビベラジン、1-ヘプタノイル-ビベラジン、1-オクタノイル-ビベラジン、1-ノナノイル-ビベラジン、1-デカノイル-ビベラジン、1-シクロペンタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘキサノールカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロペンチルアセチル-ビベラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビベラジン、1-アクリロイル-ビベラジン、1-プロピオロイル-ビベラジン、1-クロトノイル-ビベラジン、1-シンナモイル-ビベラジン、1-(2-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-フェノキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-フェノキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-シアノシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3

21

(3-ピリジル)-アクリロイル)-ビベラジン、1-(フェニルアセチル)-ビベラジン、1-(ジフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベラジン、1-(フェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(4-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(5-フェニルペンタノイル)-ビベラジン、1-(ベンザルアセチル)-ビベラジン、1-ベンゾイル-ビベラジン、1-(2-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-アミノベンゾイル)-ビベラジン、1-(4-シアノベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビベラジン、1-(フロイル)-ビベラジン、1-(2-チオフェンカルボニル)-ビベラジン、1-(ニコチノイル)-ビベラジン、1-(イソニコチノイル)-ビベラジン、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピラジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ナフトイル)-ビベラジン、1-(2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-アミノ-ブチリル)-ビベラジン、1-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベラジン、1-(チオフェン-2-カルボニル)-ホモビベラジン、1-ベンゾイル-ホモビベラジン、1-(ピリジン-3-カルボニル)-ホモビベラジン、1-(シクロヘキササンカルボニル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-ジフェニルアセチル

22

ル-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-2-(N-エチルカルバモイル)-アゼチジン、1-2-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-ベンジルカルバモイル)-アゼチジン、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アゼチジン、1-2-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-プロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-イソプロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-アリルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シナミルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-フェニルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベリジン、4

(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(2-プロモフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(3-プロモフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(4-プロモフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(2,4ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピペリジン、4-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピペリジン、4-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ピペリジン、4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ピペリジン、4-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン、4-(ピロリジンカルボニル)-ピペリジン、4-(ピペリジンカルボニル)-ピペリジン、4-(モルホリンカルボニル)-ピペリジン、4-(1-ベンジル-ピペラジン-カルボニル)-ピペリジン、4-(1-フェニル-ピペラジン-カルボニル)-ピペリジン、4-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピペリジン、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペリジン、4-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ピペリジン、4-(N-(p-トルエンシルボニル)-カルバモイル)-ピペリジン、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ホモピペリジン、3-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ホモピペリジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモピペリジン、4-(N-(n-ブチルカルバモイル)-ホモピペリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-シンナミルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-フェニルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-アリルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、1-(N-メチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-エチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-プロピルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-イソプロピルカルバ

モイル)-ピペラジン、1-(N-n-ブチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-1-ブチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-t-ブチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-アリルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-シンナミルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-フェニルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-プロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-プロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-プロモフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1

(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル) -ピペラジン、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2,4-ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(ピロリジンカルボニル)-ピペラジン、1-(ピペリジンカルボニル)-ピペラジン、1-(モルホリンカルボニル)-ピペラジン、1-(1-ベンジル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン、1-(1-フェニル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン、1-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピペラジン、1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(p-トルエンスルホニル)-カルバモイル)-1-(N-シナミルカルバモイル)-1-ホモピペラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモピペラジン、1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモピペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(N-フェニルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン
 などを挙げることができる。又本反応に用いることのできる前記式化3で表わされる化合物としては、例えば、3-(アゼチジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸、3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ピペリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(モルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸、3-(チオモルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸、E-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、E-3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(3,4-

ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-酢酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-酪酸、4-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酪酸、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-吉草酸、5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-吉草酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-安息香酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-安息香酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオペンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコー

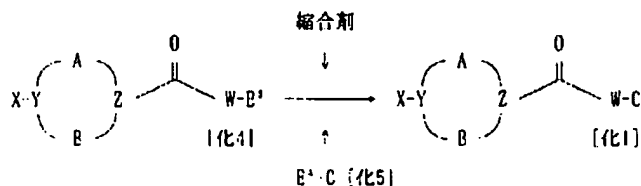
ル、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、
n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シ
クロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シ
クロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコ
ール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプ
チルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコ
ール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-
シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-
ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジ
ン、3, 4-デヒドロピロリジン、ピペリジン、モルホ
リン、チオモルホリン、L-2-エトキシカルボニルア
ゼチジン、3-エトキシカルボニルアゼチジン、L-2-
ヒドロキシメチルアゼチジン、3-ヒドロキシメチル
アゼチジン、L-2-エトキシカルボニルピロリジン、
L-3-エトキシカルボニルピロリジン、L-2-ヒド
ロキシメチルピロリジン、L-3-ヒドロキシメチルピ
ロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、
L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒ
ドロキシメチルチアゾリジン、L-4-ヒドロキシメ
チルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニル
3, 4-デヒドロピロリジン、3-エトキシカルボニル
3, 4-デヒドロピロリジン、L-2-ヒドロキシメ
チル-3, 4-デヒドロピロリジン、3-ヒドロキシメ
チル-3, 4-デヒドロピロリジン、L-2-メトキシ
カルボニル-ピペリジン、L-3-メトキシカルボニル
-ピペリジン、4-メトキシカルボニル-ピペリジン、
L-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン、L-3-ヒド
ロキシメチル-ピペリジン、4-ヒドロキシメチル-ピ
ペリジン、L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、
L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-
ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒドロキシメ
チルチオモルホリン、グリシン・エチルエステル塩酸
塩、L-アラニン・メチルエステル塩酸塩、L-アラニ
ン・エチルエステル塩酸塩、β-アラニン・エチルエ
ステル塩酸塩、L-ノルバリン・エチルエステル塩酸塩、L-
バリン・メチルエステル塩酸塩、L-バリン・エチル
エステル塩酸塩、L-バリン・シクロペンチルエステル
p-トルエンスルホン酸塩、D-バリン・エチルエス
テル塩酸塩、L-ロイシン・メチルエステル塩酸塩、L-
ロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・t-
ブチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン・メチルエ
ステル塩酸塩、L-ノルロイシン・エチルエステル塩酸
塩、L-α-ベンジルセリン・エチルエステル塩酸
塩、L-α-ベンジルセリン・ベンジルエステル塩酸
塩、L-アスパラギン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-
グルタミン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-アスパ
ラギン・エチルエステル塩酸塩、L-グルタミン・エチ
ルエステル塩酸塩、L-s-エチルシステイン・エチル
エステル塩酸塩、L-s-ベンジルシステイン・エチ

ルエステル塩酸塩、L-メチオニン・メチルエステル塩
酸塩、L-メチオニン・エチルエステルp-トルエン
スルホン酸塩、L-リジン・エチルエステル2塩酸塩、L-
アルギニン・メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジ
ン・ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-
フェニルアラニン・エチルエステル塩酸塩、L-フェニ
ルアラニン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-フェニル
アラニン・シクロペンチルエステル塩酸塩、L-チロシ
ン・エチルエステル・塩酸塩、L-α-ベンジルチロシ
ン・メチルエステル塩酸塩、L-トリプトファン・メチ
ルエステル塩酸塩、L-プロリン・メチルエステル塩酸
塩、L-プロリン・シクロヘキシルエステル、p-トル
エンスルホン酸塩、L-チオプロリン・メチルエステル
塩酸塩、L-チオプロリン・t-ブチルエステル塩酸
塩、L-アゼチジン・メチルエステル塩酸塩、L-ピペ
リジン-2-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D,
L-ピペリジン-2-カルボン酸・メチルエステル塩酸
塩、L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル
塩酸塩、D, L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチル
エステル塩酸塩、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエ
ステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエス
テル塩酸塩、L-フェニルグリシン・メチルエステル塩酸
塩、ザルコシン・メチルエステル塩酸塩、L-α-ベン
ジルホモセリン・エチルエステル塩酸塩、L-s-ベン
ジルホモシステイン・エチルエステル塩酸塩、L-
3, 4-デヒドロプロリン・メチルエステル塩酸塩、2-
アミノイソ酪酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ
-2-エチル酪酸メチルエステル・塩酸塩、2-アミ
ノ-2-n-プロピルペンタン酸・メチルエステル塩酸
塩、1-アミノシクロペンタンカルボン酸・エチルエ
ステル塩酸塩、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
・エチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロヘプタン
カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息香
酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息
香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、
2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-
6-メチル安息香酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息
香酸メチル、グリシン・ピロリジンアミド、L-アラニ
ン・アゼチジンアミド、β-アラニン・ピロリジンアミ
ド、L-ノルバリン・チアゾリジンアミド、L-バリン
・ピロリジンアミド、L-バリン・チアゾリジンアミ
ド、L-ロイシン・ピペリジンアミド、L-ロイシン・
モルホリンアミド、L-イソロイシン・3, 4-デヒド
ロピロリジンアミド、L-ノルロイシン・アゼチジンア
ミド、L-α-ベンジルセリン・チアゾリジンアミド、
L-アスパラギン・ピロリジンアミド、L-グルタミン
・ピペリジンアミド、L-s-エチルシステイン・チ
オモルホリンアミド、L-s-ベンジルシステイン・
ピペリジンアミド、L-メチオニン・ピロリジンアミ
ド、L-アルギニン・チアゾリジンアミド、L-フェニ

ルアラニン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジルチロシン・モルホリンアミド、L-トリプトファン・ピロリジンアミド、L-プロリン・ピロリジンアミド、L-プロリン・ピロリジンアミド、L-チオプロリン・ピロリジンアミド、L-チオプロリン・チアゾリジンアミド、L-アゼチジン・ピペリジンアミド、L-ピペリジン-2-カルボン酸・チオモルホリンアミド、ピペリジン-4-カルボン酸・ピロリジンアミド、L-ホモフェニルアラニン・チアゾリジンアミド、ザルコシン・アゼチジンアミド、L-s-ベンジル-ホモシステイン・3, 4-デヒドロピロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モルホリンアミド、2-アミノシクロペンタンカルボン酸・チアゾリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカルボン酸・ピロリジンアミド、L-アラニン-L- (2-メトキシカルボニル)-ピロリジンアミド、L-バリン-L- (2-ヒドロキシメチル) ピロリジンアミド、L-バリン-L- (4-メトキシカルボニル) チアゾリジンアミド、L-ロイシン-L- (2-ヒドロキシメチル) ピロリジンアミド、L-s-エチルシステイン-L- (2-メトキシカルボニル) アゼチジンアミド、L-フェニルアラニン-L- (2-メトキシカルボニル) ピペリジンアミド、L-チロシン-L- (4-ヒドロキシメチル) ピペリジンアミド、L-メチオニン-L- (2-ヒドロキシメチル) ピロリジンアミド、L-プロリン-L- (4-エトキシカルボニル) チアゾリジンアミド、L-チオプロリン-L- (2-メトキシカルボニル) アゼチジンアミド、2-アミノイソ酪酸-L- (3-ヒドロキシメチル) モルホリンアミド、1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-L- (2-メトキシカルボニル)-3, 4-デヒドロピロリジンアミド、などを挙げることができる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式2のE¹と前記式3のE²が相異なって水素原子又はカルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には縮合剤として

(反応2)



【0023】式中E¹は水素原子又は水素原子を表わし、E²は水素原子を表わし、A, B, C, W, X, Y及びZは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式4で表わされる化合物と前記式5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式1で表わされる化合物を製造するものである。

*・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)

・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)

・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

10 ・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル

・塩化ピバロイル

・塩化メタンスルホン

・塩化4-メチルベンゼンスルホン

などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式2のE¹と前記式3のE²が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

20 ・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶媒中で行うことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。

30 【0020】また、反応は30℃～-20℃において円滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【化3】

*

【0025】本反応に用いることのできる前記式4で表わされる化合物としては例えば、N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-グリシン

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-グリシン

50 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4

50

N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサ-4-カルボニル) -グリシン
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサ-4-カルボニル) -グリシン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -グリシン
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-カルボニル) -グリシン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -グリシン
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -グリシン
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -グリシン
L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル) -アラニン
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル) -アラニン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -アラニン
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -アラニン
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4-シンナモイル-ピペラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル) -アラニン
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル) -アラニン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -アラニン

N- (トランス- 4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (シス- 4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (トランス- 4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (シス- 4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (トランス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (シス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-4-カルボニル) -アラニン
 N- (トランス- 4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン
 N- (シス- 4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン
 I. N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (トランス- 1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (シス- 1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン

N- (トランス- 4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (シス- 4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1-シンナモイル-ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (トランス- 4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (シス- 4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (トランス- 4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (シス- 4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (トランス- 4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (シス- 4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (トランス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (シス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -バリリン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリリン

36

50

50

10

30

-4-カルボニル) -プロリン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサン-4-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサン-4-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) -プロリン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) -プロリン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
 L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン
 -4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1
 -カルボニル) -チオプロリン
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4
 -カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ
 キサン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン
 -4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン
 -1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン
 -4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク
 ロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N- (4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N- (1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-
 カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-
 4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジン-
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジン-

4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シ
 クロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロ
 ヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ピペラジン-4-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ
 サン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン
 -1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン
 -4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン
 -1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン
 -4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリ
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリ
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリ
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4
 -カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1
 -カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4
 -カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサン-4-カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ
 キサン-4-カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン
 -4-カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン
 -1-カルボニル) -アミノイソ酪酸
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-

N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリジン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル) -アミノシクロペンタンカルボン酸
10 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
20 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
30 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
40 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
50 酸

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 10

N-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 20

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 30

N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸 40

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロ 50

ペンタンカルボン酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-シナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-シナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘ

キサンカルボン酸

N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ビベリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-シナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-シナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(2-クロロシナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-クロロシナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-ベンジルオキシカルボニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-ベンジルオキシカルボニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-シナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-シナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(2-クロロシナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(2-クロロシナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
 3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
 3-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
 3-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

4-カルボニル)-シクロヘキサ-1-カルボン酸
トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリ
ジン-1-カルボニル)-シクロヘキサ-1-カルボ
ン酸

シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン
1-カルボニル)-シクロヘキサ-1-カルボン酸

トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピ
ペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラ
ジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-シナモイル-ピペラジン-4-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カル
ボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(2-クロロ-シナモイル)-
ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

シス-2-(1-(2-クロロ-シナモイル)-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピ
ペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニ
ル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジ
ン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4
-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピ
ペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペ
ラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-
ピペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピ
ペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-シナモイル-ピペラジン-1-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-シナモイル-ピペラジン-1-カル
ボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(2-クロロシナモイル)-ピ
ペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

シス-2-(4-(2-クロロシナモイル)-ピペ
ラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピ
ペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホ
ニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ピペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカル
ボン酸

トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペラジ
ン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペラジン-1-
カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-
ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-
ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビ
ペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラ
ジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビ
ペラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

シス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペ
ラジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

E-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

E-3-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カル
ボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-シナモイル-ピペラジン-4-カル
ボニル)-アクリル酸

E-3-(1-(2-クロロ-シナモイル)-ピペ
ラジン-4-カルボニル)-アクリル酸

Z-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラ
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-
 カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-
 カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン
 -1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン
 -1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボ
 ニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボ
 ニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペリジン
 -1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペリジン
 -1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリ
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ
 ペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-
 カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-
 カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビ
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸
 E-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-
 4-カルボニル)-アクリル酸
 Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-
 4-カルボニル)-アクリル酸

E-3-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-
 1-カルボニル)-アクリル酸
 E-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-
 1-カルボニル)-アクリル酸
 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-
 4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-
 4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニ
 ル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニ
 ル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン
 -4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン
 -4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン
 -4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン
 -4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ
 ン酸
 2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
 ン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カル
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カル
 ボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン
 -1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン
 -1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニ
 ル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニ
 ル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペリジン-1-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸

53

2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-シンナモイル-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-シンナモイル-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-シンナモイル-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-シンナモイル-ホモピペリジンアミド塩酸塩

54

グリシン-1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジンアミド塩酸塩

L-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ピペラジニアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペ
 リジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ピペラジニアミド塩酸塩
 L-バリン-1-シナモイル-ピペラジニアミド塩酸
 塩
 L-バリン-1-シナモイル-ホモピペラジニアミド
 塩酸塩
 L-バリン-4-シナモイル-ピペリジンアミド塩酸
 塩
 L-バリン-4-シナモイル-ホモピペリジンアミド
 塩酸塩
 L-バリン-1-(2-クロロシナモイル)-ピペラ
 ジニアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモピ
 ペラジニアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(2-クロロシナモイル)-ピペリ
 ジニアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(2-ナフトイル)-ピペラジニアミ
 ド塩酸塩
 L-バリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン
 アミド塩酸塩
 L-バリン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミ
 ド塩酸塩
 L-バリン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジン
 アミド塩酸塩
 L-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ
 ラジニアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ピペラジニアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ
 リジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ピペラジニアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモピペラジニアミド塩酸塩

L-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
 ニアミド塩酸塩
 D-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペ
 ラジニアミド塩酸塩
 D-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ
 ンアミド塩酸塩
 D-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペ
 リジンアミド塩酸塩
 D-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペ
 ラジニアミド塩酸塩
 D-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ピペラジニアミド塩酸塩
 D-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペ
 リジンアミド塩酸塩
 D-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ
 ピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリン-1-シナモイル-ピペラジニアミド塩酸
 塩
 D-バリン-1-シナモイル-ホモピペラジニアミド
 塩酸塩
 D-バリン-4-シナモイル-ピペリジンアミド塩酸
 塩
 D-バリン-4-シナモイル-ホモピペリジンアミド
 塩酸塩
 D-バリン-1-(2-クロロシナモイル)-ピペラ
 ジニアミド塩酸塩
 D-バリン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモピ
 ペラジニアミド塩酸塩
 D-バリン-4-(2-クロロシナモイル)-ピペリ
 ジニアミド塩酸塩
 D-バリン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 D-バリン-1-(2-ナフトイル)-ピペラジニアミ
 ド塩酸塩
 D-バリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン
 アミド塩酸塩
 D-バリン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミ
 ド塩酸塩
 D-バリン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジン
 アミド塩酸塩
 D-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ
 ラジニアミド塩酸塩
 D-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ピペラジニアミド塩酸塩
 D-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ
 リジンアミド塩酸塩
 D-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ピペリジンアミド塩酸塩

D-バリリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ
 ピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ピペラジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモピペラジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ピペリジンアミド塩酸塩
 D-バリリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
 ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジル
 オキシカルボニル-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジル
 オキシカルボニル-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジル
 オキシカルボニル-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジル
 オキシカルボニル-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
 ニルプロピオニル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ
 ニルプロピオニル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ
 ニルプロピオニル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(3-フ
 ニルプロピオニル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ
 イル-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ
 イル-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ
 イル-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ
 イル-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-クロ
 ロシンナモイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-クロ
 ロシンナモイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-クロ
 ロシンナモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-クロ
 ロシンナモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩

1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ
 フトイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ
 フトイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ
 フトイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ
 フトイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩
 酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミ
 ド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩
 酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-
 クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミ
 ド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ホモピペラジンアミド塩酸
 塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ
 チルベンゼンスルホニル)-ホモピペリジンアミド塩酸
 塩
 L-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラ
 ジンアミド塩酸塩
 L-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ
 ペラジンアミド塩酸塩
 L-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリ
 ジンアミド塩酸塩
 L-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 L-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピ
 ペラジンアミド塩酸塩
 L-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホ
 モピペラジンアミド塩酸塩

- L-ブロリン-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)
 -ホモビペリジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペ
 リジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ホ
 モビペラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (3-フェニルプロピオニル) -ビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (3-フェニルプロピオニル) -ホ
 モビペリジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩
 酸塩
 D-ブロリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミ
 ド塩酸塩
 D-ブロリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩
 酸塩
 D-ブロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジンアミ
 ド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (2-クロロシンナモイル) -ビペ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (2-クロロシンナモイル) -ホモ
 ビペラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (2-クロロシンナモイル) -ビペ
 リジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (2-クロロシンナモイル) -ホモ
 ビペリジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (2-ナフトイル) -ビペラジンア
 ミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (2-ナフトイル) -ホモビペラジ
 ンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (2-ナフトイル) -ビペリジンア
 ミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (2-ナフトイル) -ホモビペリジ
 ンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビ
 ペラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ホ
 モビペラジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビ
 ペリジンアミド塩酸塩
 D-ブロリン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ホ
 モビペリジンアミド塩酸塩

62

L-チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペ
 ラジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジ
 ニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペ
 ラジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ホモビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ホモビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビ
 ペラジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モビペラジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビ
 ペリジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-
 ビペラジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-
 ホモビペラジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-
 ビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-
 ホモビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-シナモイル-ビペラジニアミ
 ド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-シナモイル-ホモビペラジニ
 アミド塩酸塩

D-チオブロリン-4-シンナモイル-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-シンナモイル-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)ピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)ホモピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモピペラジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 D-チオブロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 などを挙げる事ができる。又本反応に用いることのできる前記式化5で表わされる化合物としては例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、1-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオペ

ンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジン、3,4-デヒドロピロリジン
 10 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン
 L-2-エトキシカルボニルアゼチジン
 3-エトキシカルボニルアゼチジン
 L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン
 3-ヒドロキシメチルアゼチジン
 L-2-エトキシカルボニルピロリジン
 L-3-エトキシカルボニルピロリジン
 L-2-ヒドロキシメチルピロリジン
 20 L-3-ヒドロキシメチルピロリジン
 L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン
 L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン
 L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン
 L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン
 L-2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
 3-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
 L-2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
 30 3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
 L-2-メトキシカルボニル-ピペリジン
 L-3-メトキシカルボニル-ピペリジン
 4-メトキシカルボニル-ピペリジン
 L-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン
 L-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン
 4-ヒドロキシメチル-ピペリジン
 L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン
 L-3-ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒドロキシメチルチオモルホリン
 40 などを挙げる事ができる。
 【0026】本反応を行なうにあたっては、前記式化4のE³が水酸基である化合物と、前記式化5のE⁴が水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として
 ・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(EDC)
 ・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)
 ・1-ヒドロキシベンゾトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシニミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

・塩化2,6-ジクロロベンゾイル

・塩化ピバロイル

・塩化メタスルホニル

・塩化4-メチルベンゼンスルホニル

などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式10 4のE³と前記式5のE⁴が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として縮合剤(E³, E⁴が同一で水素原子)

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃ないし-20℃において円滑に進行するものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体へ導くことができる。例えば、前記化1におけるCにアルコキシカルボニル基を有する場合、水素化ホウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体へ導き、更にアルコール体をピリジン三酸化イオウ錯体等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体へ導くことができる。又、前記化1におけるWにs-ベンジルシステイン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドへ導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基へ導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-2-カルボン酸

D, L-2-ビペリジンカルボン酸(5.5g)を2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)に溶解し、氷冷撹拌下にベンジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液(25ml)および2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)を同時に滴下し、さらに室温にて2時間撹拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た(7.98g)。

【0031】NMR(δ, CDCl₃): 7.25~7.43(m, 5H), 5.05~5.20(m, 2H), 3.90~4.35(m, 2H), 2.88~3.25(m, 2H), 2.45~2.60(m, 1H), 2.03~2.15(m, 1H), 1.40~1.80(m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボン酸

D, L-ビペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(10.71g)。

【0032】NMR(δ, CDCl₃): 7.25~7.45(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.85~5.05(m, 1H), 4.00~4.19(m, 1H), 2.93~3.15(m, 1H), 2.15~2.35(m, 1H), 1.20~1.80(m, 5H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(50.35g)。

【0033】NMR(δ, CDCl₃): 7.25~7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.00~4.23(m, 2H), 2.85~3.05(m, 2H), 2.52(tt 10.8Hz, 3.9Hz, 1H), 1.80~2.03(m, 2H), 1.55~1.80(m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸

既知の方法(Agr. Biol. chem. vol. 137 No. 3, 049(1973))に従って合成したD, L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(9.87g)

【0034】NMR(δ, CDCl₃): 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸-L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量(1.96g)

NMR(δ, CDCl₃): 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例6 ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

ビペリジン-4-カルボン酸(25g)をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷撹拌下に塩化チオニル(28.9ml)を滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た(36.3g)。

【0035】NMR(δ, CDCl₃): 4.18(g 7.1Hz, 2H), 3.30~3.45(m, 2H), 2.99~3.14(m, 2H), 2.57~2.78(m, 1H), 2.05~2.30(m, 4H), 1.27(t 7.1Hz, 3H)

参考例7 1-シクロペンタンカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(5.8g)を塩化メチレン(100ml)に溶解

67

し、氷冷撹拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロペンタンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間撹拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR (δ , CDCl₃) : 4.30~4.55(m, 1H), 3.80~4.10(m, 1H), 2.70~3.25(m, 3H), 2.59 (t, 10.6Hz, 4.1Hz, 1H), 1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフェン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

チオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.44g)。

【0037】NMR (δ , CDCl₃) : 7.43~7.48(m, 1H), 7.25~7.33(m, 1H), 7.03~7.08(m, 1H), 4.21~4.45(m, 2H), 3.05~3.29(m, 2H), 2.67 (t, 10.5Hz, 4.1Hz, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボン酸

塩化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(10.14g)。NMR (δ , CDCl₃) : 7.35~7.45(m, 5H), 4.40~4.70(m, 1H), 3.60~3.90(m, 1H), 2.95~3.16(m, 2H), 2.63 (t, 10.6Hz, 4.1Hz, 1H), 1.60~2.15(m, 4H)

参考例10 1-(N-フェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアヌ酸フェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR (δ , CD₃OD) : 7.20~7.37(m, 4H), 6.97~7.04(m, 1H), 4.02~4.15(m, 2H), 2.95~3.10(m, 2H), 2.57 (t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02(m, 2H), 1.58~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

4-トルエンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR (δ , CDCl₃) : 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.33 (d, 7.9Hz, 2H), 3.60~3.70(m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40~2.53(m, 2H), 2.29 (t, 10.7 Hz, 4.0Hz, 1H), 1.75~2.05(m, 1H)

参考例12 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁し、氷冷下撹拌にトリエチルアミン(2.91g)及び1-N

68

-ベンジルオキシカルボニル-プロリンP-ニトロフェニルエステル(4.44g)を加えた。18時間撹拌後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分散したのち、有機層を10%-炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

10 【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR (δ , CDCl₃) : 7.20~7.42(m, 5H), 4.97~5.26(m, 2H), 3.45~4.86(m, 5H), 1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

1-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷冷撹拌下にジシクロヘキシルカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分撹拌後室温でさらに2時間撹拌した。氷冷下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.3g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR (δ , CDCl₃) : 7.11~7.45(m, 5H), 5.00~5.30(m, 2H), 3.23~3.40(m, 1H), 3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸

クロル炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR (δ , CDCl₃) : 4.14 (q, 7.1Hz, 2H), 3.98~4.23(m, 2H), 2.80~3.00(m, 2H), 2.51 (t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.87~2.00(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H), 1.26 (t, 7.1Hz, 3H)

参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリ

ジーン-4-カルボン酸

ジ-*t*-ブチル-ジカルボナートをを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(8.68g)。

【0045】NMR(δ , CDCl₃): 3.90~4.15(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.56~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

参考例16 1-アセチル-ピペリジン-4-カルボン酸

無水酢酸を用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(0.14g)。

【0046】NMR(δ , CDCl₃): 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(m, 1H), 3.10~3.23(m, 1H), 2.80~2.93(m, 1H), 2.59(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(m, 2H), 1.59~1.80(m, 2H)

参考例17 1-(*N*-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸ベンジルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.94g)。

【0047】NMR(δ , CD₃OD): 7.17~7.38(m, 5H), 4.35(s, 2H), 3.87~4.05(m, 2H), 2.84~3.04(m, 2H), 2.52(tt 11.0Hz 4.0Hz, 1H), 1.80~1.99(m, 2H), 1.45~1.83(m, 2H)

参考例18 1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

3-フェニルプロピオニルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(15.73g)。

【0048】NMR(δ , CDCl₃): 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(m, 1H), 3.65~3.88(m, 1H), 2.97(t 8.0Hz, 2H), 2.64(t 8.0Hz, 2H), 2.40~3.15(m, 3H), 1.75~2.08(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H)

参考例19 1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボン酸

ピペリジン-4-カルボン酸(4.65g)を2*N*-NaOH(18ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら、塩化シンナモイル(5.0)および2*N*-NaOH(18ml)を同時に加えた。1時間攪拌後反応液をエーテルで2回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性(pH=1)にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た(6.539g)。 *m*p 189.5~191.1℃

NMR(δ , CD₃OH): 7.59~7.64(m, 2H), 7.55(d 15.6Hz, 1H), 7.32~7.44(m, 3H), 7.15(d 15.6Hz, 1H), 4.38~4.48(m, 1H), 4.15~4.25(m, 1H), 3.25~3.40(m, 1H), 2.93~3.06(m, 1H), 2.64(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.94~2.08(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H)

参考例20 1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(11.28g)。

【0049】NMR(δ , CDCl₃): 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2

H), 3.00~3.15(m, 1H), 2.81~2.97(m, 1H), 2.52(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.35~2.00(m, 4H)

参考例21 1-(4-フェニルブチリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

4-フェニルブチリルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(20.6g)。

【0050】NMR(δ , CDCl₃): 7.14~7.33(m, 5H), 4.32~4.49(m, 1H), 3.64~3.80(m, 1H), 2.97~3.15(m, 1H), 2.74~2.93(m, 1H), 2.67(t 7.5Hz, 2H), 2.56(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 2.34(t 7.6Hz, 2H), 1.96(t 7.6Hz, 2H), 1.85~2.03(m, 2H), 1.57~1.73(m, 2H)

参考例22 1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

2-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た(14.98g)。

【0051】NMR(δ , CDCl₃): 7.98(d 15.5Hz, 1H), 7.20~7.63(m, 4H), 6.86(d 15.5Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.95~4.15(m, 1H), 2.85~3.38(m, 2H), 2.67(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.20~2.10(m, 4H)

参考例23 1-(3-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

3-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(12.54g)。

【0052】NMR(δ , CDCl₃): 7.60(d 15.5Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23~7.43(m, 3H), 6.88(d 15.4Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.90~4.20(m, 1H), 2.90~3.42(m, 2H), 2.67(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.92~2.12(m, 2H), 1.68~1.88(m, 2H)

参考例24 1-(4-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

4-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た(11.61g)。

【0053】NMR(δ , CDCl₃): 7.62(d 15.4Hz, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.85(d 15.4Hz, 1H), 4.35~4.62(m, 1H), 3.90~4.15(m, 1H), 2.90~3.40(m, 2H), 2.65(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.95~2.10(m, 2H), 1.68~1.85(m, 2H)

参考例25 1-(*N*-2-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物(7.49g)をクロロホルム(100ml)に溶解し、氷冷攪拌下にトリエチルアミン(10.8ml)を加え、次いでイソシアン酸2-クロロフェニルエステル(4ml)を滴下し、氷冷下1時間さらに室温で1時間攪拌した。反応液を1*N*-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノール(50ml)に溶解しNaOH(2.2g)の水溶液を氷冷下加えたのを室温に戻し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解しエーテルで2回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

し、析出した結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た (7g)。

【0054】NMR (δ , CDCl_3) : 8.16 (dd, 8.3Hz, 1.5H, 1H), 7.33 (dd, 8.0Hz, 1.5H, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt, 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.98~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例 26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸 3-クロロフェニルエステルを用いて参考例 25 に準ずる方法で標記化合物を得た (9.03g)。

【0055】NMR (δ , CD_3OD) : 7.50 (t, 1.9Hz, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt, 7.5Hz, 1.9Hz, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02 (m, 2H), 1.58~1.74 (m, 2H)

参考例 27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸 4-クロロフェニルエステルを用いて参考例 7 に準ずる方法で標記化合物を得た (9.08g)。

【0056】NMR (δ , CD_3OD) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.75 (m, 2H)

参考例 28 1-(1-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例 3 に準ずる方法で標記化合物を得た (13.58g)。

【0057】NMR (δ , CDCl_3) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.36~7.58 (m, 4H), 4.68~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例 29 1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例 3 に準ずる方法で標記化合物を得た (12.01g)。

【0058】NMR (δ , CDCl_3) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例 30 N-ベンジロキシカルボニル-ピペラジ

ン 無水ピペラジン (20.7g) を水 (20ml) と酢酸 (200ml) との混合溶媒に溶解し、攪拌しながらベンジロキシカルボニルクロリド (30ml) を滴下した。室温で 1 夜攪拌後、反応液へ濃塩酸 (10ml) と水 (100ml) を加えて、ジクロロメタンで 3 回洗浄した。水層を 5.0% NaOH 溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで 3 回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和 NaHCO_3 水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (23.94g) を得た。

【0059】NMR (δ , CDCl_3) : 7.27~7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t, 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例 31 ピペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例 15 で得られた化合物 (7.5g) 及び 4-N, N-ジメチルアミノピリジン (4.39g) をベンゼン (150ml) に溶解し、氷冷攪拌ジシクロヘキシルカルボジイミド (8.25g) を少量ずつ加えた。1 時間攪拌下にベンジルアルコール (4.32g) のベンゼン (50ml) 溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を 1N-塩酸飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物を 4N-塩化水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た (8.3g)。

【0060】NMR (δ , CD_3OD) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, $J=10.5\text{Hz}$, 4H, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H)

参考例 32 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸 (10g) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、氷冷攪拌下にピロリジン (19ml) を滴下し、その後室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を 1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た (9.49g)。

【0061】NMR (δ , CDCl_3) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, $J=12\text{Hz}$, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.88 (quintet, $J=6\text{Hz}$, 2H)

参考例 33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-プロピオン酸

チアゾリジンを用いて参考例 32 に準ずる方法で標記化合物を得た (11.53g)。

【0062】NMR (δ , CDCl_3) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, $J=21\text{Hz}$, 2H), 3.81 (dt, $J=30\text{Hz}$, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, $J=30\text{Hz}$, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例 34 E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル (9.7g) をクロロホルム (150ml) 溶液に、氷冷下攪拌しながらジシクロヘキシルカルボジイミド (13.88g) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下し、10 分間攪拌後ピロリジン (5.6ml) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下した。さらに室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し (不溶物は濾去する) した。酢酸

73

エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR(δ , CDCl₃): 7.30(d, J=15Hz, 1H), 6.88(d, J=15Hz, 1H), 3.45~3.55(m, 4H), 1.85~2.10(m, 4H)

参考例35 Z-(3-ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR(δ , CDCl₃): 6.57(d, J=12Hz, 1H), 6.39(d, J=12Hz, 1H), 3.55~3.70(m, 4H), 1.95~2.15(m, 4H)

参考例36 L-バリンピロリジンアミド

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下撹拌下、ピロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一夜撹拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、氷-10%Na₂CO₃溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR(δ , CDCl₃): 3.40~3.60(m, 4H), 3.28(d, J=6Hz, 1H), 1.80~2.01(m, 5H), 1.72(bs, 1H), 0.96(t, d=9Hz, 6H)

参考例37 L-バリン-チアゾリジンアミド

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を順に加え、15分間撹拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜撹拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間撹拌させた。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水層をNaHCO₃でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

74

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR(δ , CDCl₃): 4.46~4.72(m, 2H), 3.68~4.02(m, 2H), 3.30~3.40(m, 1H), 2.95~3.14(m, 2H), 1.80~1.98(m, 1H), 1.65(bs, 2H), 0.99(d, 6.8Hz, 3H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H)

参考例38 L-プロリンプロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン・P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下撹拌しながらピロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%-NaHCO₃溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(950mg)を懸濁させ水素雰囲気下一夜撹拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR(δ , CDCl₃): 3.70~3.80(m, 1H), 3.33~3.60(m, 4H), 3.10~3.27(m, 1H), 2.82(dt, 10 0.8Hz, 6.9Hz, 1H), 2.45~2.65(m, 1H), 1.59~2.17(m, 8H)

参考例39 L-バリン-L-プロリノール・塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、氷冷下撹拌しながらL-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシイミド(6.29g)を加えた。一夜撹拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモノホリン(4.4ml)を加えた。一夜撹拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR(δ , CD₃OD): 4.35~4.48(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 3.20~3.70(m, 3H), 1.60~2.13(m, 5H), 0.98(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

参考例40 L-バリン-L-チオプロリンエチルエステル塩酸塩

L-N-(α -ブトキシカルボニル)バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し撹拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでピバロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間撹拌した。次いで室温に戻し1時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、

一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N KHCO_3 溶液、水、0.5N-塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を得た。得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を4N塩酸-酢酸エチル (40ml) に溶解し、30分撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.85g) を得た。

【0071】NMR (δ , CD_3OD) : 4.80~5.20(m, 2H), 4.63(d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 3.19~3.45(m, 2H), 2.15~2.40(m, 1H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H), 1.17(d, 7.0Hz, 3H), 1.09(d, 6.9Hz, 3H)

参考例41 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニン

L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g) のジクロロメタン溶液に、氷冷下撹拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g) に次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (33.47g) を加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-メチオニンエチルエステル (63.05g) を得た。

【0072】得られた前記エステル体 (63g) をメタノールに溶解した溶液に氷冷下撹拌しながら1N NaOH (328ml) を加え30分間撹拌した。反応溶液1N-塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物1N NaOH を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ1N-塩酸を加えpH2とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (54.76g) を得た。

【0073】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.51(d, 7.3Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.74(m, 1H), 4.10~4.32(m, 2H), 2.75~2.97(m, 2H), 2.56(t, 7.1Hz, 2H), 2.36(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.95~2.29(m, 2H), 1.78~1.94(m, 2H), 1.55~1.77(m, 2H)

参考例42 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロリン

L-プロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.53~4.62(m, 1H), 4.10~4.35(m, 2

H), 3.49~3.71(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.48~2.64(m, 1H), 1.55~2.45(m, 8H)

参考例43 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン

L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.50~7.00(bs, 1H), 5.13(s, 2H), 5.05~5.13(m, 1H), 4.50~4.90(m, 2H), 4.00~4.35(m, 2H), 3.20~3.50(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.55~2.70(m, 1H), 1.60~2.00(m, 4H)

参考例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.04~4.33(m, 2H), 2.75~3.00(m, 2H), 2.37(t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14(m, 14H)

参考例45 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-イソ酪酸

α -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.43(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05~4.30(m, 2H), 2.73~2.98(m, 2H), 2.29(t, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93(m, 4H), 1.56(s, 6H)

参考例46 グリシン-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジニアミド塩酸塩

N-(1-ブトキシカルボニル)-グリシン (5.255g) のクロロホルム溶液に塩氷で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.2ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.90ml) を加え、15分間反応させる。続いて参考例30で得られた化合物 (6.608g) を加え一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】得られた残留物 (5.5g) を4N-HCL-酢酸エチル (40ml) に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g) を得た。

【0079】NMR (δ , CD_3OD) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.40~3.70(m, 8H)

参考例47 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1, 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

ル・塩酸塩と参考例17で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.20g)。

【0080】NMR(δ , CD₃OD): 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(m, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(tt 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例48 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸
1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例19で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.26g)。

【0081】NMR(δ , CD₃OD): 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d 15.5Hz, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d 15.5Hz, 1H), 4.47~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(tt 10.9Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例49 N-(1-(3-フェニルプロピオン)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例18で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(1.69g)。

【0082】NMR(δ , CD₃OD): 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.88~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 3H), 2.53(tt 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例50 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸(900mg)及びトリエチルアミン(1.1g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷撹拌下参考例30の化合物(2.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、室温に戻し2日間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機層を含む酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.1g)。

【0083】NMR(δ , CDCl₃): 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例51 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸と参考例31の化合物から参考例50に準ずる方法で標記化合物を得た(1.7g)。

【0084】NMR(δ , CDCl₃): 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.86(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(3.2g)およびL-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩

(4.23g)のクロロホルム(200ml)溶液に、氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た(2.96g)。

10 【0085】尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R₁: 塩化メチレン: アセトン=10:1, R₂: 酢酸エチルを用いている。

【0086】融点(°C): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(t, J=7.2Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R_f R₁ 0.58

20 R₂ 0.62

実施例2 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(3.2g)と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.43g)

融点(°C): 78.5~80.5

30 NMR(δ , CDCl₃): 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.88~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R_f R₁ 0.47

R₂ 0.53

実施例3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

40 参考例3で得られた化合物(4.23g)と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(3.2g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(1.68g)

融点(°C): 91.2~96.4°C

NMR(δ , CDCl₃): 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14Hz, J=7.44Hz, 4H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 1H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

50 R_f R₁ 0.38

R₂ 0.54

実施例4 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-2-カルボニル) (L)-メチオニンエチルエステル

市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン(3.02g)、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)のクロロホルム懸濁液に氷冷撹拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.85g)、トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た(4.86g)。

【0087】融点(℃):69.7~72.6

NMR(δ, CDCl₃):7.25-7.37(m, 5H), 6.58-6.68(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.57-4.67(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 4.10-4.27(m, 2H), 3.40-3.62(m, 2H), 1.87-2.51(m, 6H), 2.06(s, 3H), 1.25-1.30(m, 3H)

Rf R₂ 0.45R₂ 0.54

実施例5 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-2-カルボニル) (L)-メチオニンエチルエステル

参考例4で得られた化合物(2.85g)と、L-メチオニンエチルエステルp-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.64g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ, CDCl₃):7.36(s, 5H), 5.16(s, 2H), 4.62-4.78(m, 2H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.88-4.05(m, 2H), 2.40-2.57(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.90-2.22(m, 3H), 1.26-1.31(m, 3H)

Rf R₂ 0.43R₂ 0.52

実施例6 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-2-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(2.63g)及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.30g)の塩化メチレン(150ml)に懸濁液に氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.01g)、次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.97g)を加え、一夜撹拌した。反応混合物を1N-塩酸飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジステレオマー混合物として得た(3.43g)。

【0088】収率

融点(℃):68.8~73.8

NMR(δ, CDCl₃):7.05-7.35(m, 10H), 6.25-6.52(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72-4.88(m, 2H), 4.18(q, J=14.22Hz, J=7.02Hz, 2H), 3.85-4.08(m, 1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=8.3Hz, 1H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.17-2.58(m, 2H), 1.25-1.68(m, 4H), 1.21-1.27(m, 3H)

Rf R₂ 0.62R₂ 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(1.71g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーでジステレオマーを分離した。

【0089】融点(℃):121.5~126.1 カラムで光に分取

20 NMR(δ, CDCl₃):7.05-7.48(m, 10H), 6.05-6.48(m, 1H), 5.11(d, J=3.87Hz, 2H), 4.78-4.88(m, 1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.80-4.15(m, 2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=6.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(m, 1H), 1.35-1.90(m, 4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

Rf R₂ 0.50R₂ 0.62

融点(℃):115.1~115.9 カラムで先に分取

30 NMR(δ, CDCl₃):7.05-7.40(m, 10H), 5.93-6.28(m, 1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 4.19(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(m, 2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(m, 2H), 2.17-2.33(m, 1H), 1.35-1.95(m, 4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

Rf R₂ 0.50R₂ 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.18g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.78g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(5.03g)

融点(℃):100.0~105.6

NMR(δ, CDCl₃):7.04-7.44(m, 10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.8Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 2H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₂ 0.45R₂ 0.50

50 実施例9 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニルピ

(7-リジン-2-カルボニル) L-フェニルアラニンエチルエステル

1-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン (7.40 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5.52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(6.44 g)

融点 (°C) : 64.8~70.4

NMR (δ, CDCl₃) : 7.00-7.40 (m, 11H), 5.05-5.17 (m, 2H), 4.81 (q, J=14.16Hz, J=6.96Hz, 1H), 4.08-4.38 (m, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H), 2.95-3.20 (m, 2H), 1.82 (brs, 2H), 1.20-1.28 (m, 3H)

Rf R₀ 0.50

R₀ 0.57

実施例10 N- (1-1-ベンジルオキシカルボニル) アゼチジン-2-カルボニル) L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物 (1.90 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.85 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.27 g)

融点 (°C) : 70.3~72.1

NMR (δ, CDCl₃) : 7.10-7.34 (m, 11H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (q, J=14.13Hz, J=6.81Hz, 1H), 4.67 (t, J=8.19Hz, 1H), 4.16 (q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95 (q, J=16.2Hz, J=7.92Hz, 1H), 3.80 (q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19 (dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.86Hz, J=6.96Hz, 1H), 2.20-2.50 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.11Hz, 3H)

Rf R₀ 0.47

R₀ 0.58

実施例11 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペラジン-4-カルボニル) - (L) -バリンエチルエステル

参考例30で得られた化合物 (3.78 g) 及び L-バリンエチルエステル (2.49 g) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール (2.78 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄、水層は酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフで精製することにより標記化合物を得た (1.67 g)。

[0090] 収率

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃) : 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.97 (d, 8.2Hz, 1H), 4.44 (dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.33-3.62 (m, 8H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H), 0.95 (d, 6.9Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₀ 0.39

R₀ 0.52

実施例12 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例30で得られた化合物 (2.58 g) と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2.43 g) を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.337 g)

融点 (°C) : 107.0~108.6

10 NMR (δ, CDCl₃) : 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (q, 7.1Hz, 2H), 3.30-3.63 (m, 8H), 1.25-2.06 (m, 10H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.31

R₀ 0.49

実施例13 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペラジン-4-カルボニル) - (L) -ロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3.20 g) と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2.39 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.72 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃) : 7.26-7.40 (m, 5H), 5.91 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18 (q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.30 (m, 2H), 2.77-2.95 (m, 2H), 2.31 (t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45-1.92 (m, 7H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H), 0.912 (d, 6.1Hz, 3H), 0.937 (d, 6.2Hz, 3H)

Rf R₀ 0.43

R₀ 0.52

30 実施例14 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペラジン-4-カルボニル) - (L) -ロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35 g)

融点 (°C) : 油状

40 NMR (δ, CDCl₃) : 7.25-7.40 (m, 5H), 6.00 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.32 (t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.44-1.96 (m, 7H), 0.93 (d, 5.3Hz, 6H)

Rf R₀ 0.39

R₀ 0.49

実施例15 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペラジン-4-カルボニル) - (L) -ロイシン-t-erythro-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシン-t-erythro-ブチルエステル塩酸塩 (2.23 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.84 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 5.81-5.92(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(d, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.08-4.30(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.99(m, 7H), 0.94(d, 6.2Hz, 6H)

Rf R₁ 0.51R₂ 0.56

実施例 16 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1.32 g) と、L-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩 (1.29 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.20 g)

融点 (°C) : 87.4~88.3

NMR (δ , CDCl₃): 7.09-7.42(m, 10H), 5.90-5.98(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.71-4.79(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.02-3.18(m, 2H), 3.70-3.91(m, 2H), 2.23(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.88(m, 4H), 1.43(s, 9H)

Rf R₁ 0.50R₂ 0.59

実施例 17 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)グリシンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (3.24 g) と、グリシンエチルエステル塩酸塩 (1.72 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.63 g)

融点 (°C) : 98.1~100.6

NMR (δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.95-6.08(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34(m, 2H), 4.03(d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.94(m, 4H), 1.29(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.26R₂ 0.40

実施例 18 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルグリシンメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-フェニルグリシンエチルエステル p-トルエンスルホン酸塩 (3.37 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.50 g)

融点 (°C) : 115.1~116.1

NMR (δ , CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.46(d, 6.8Hz, 1H), 5.56(d, 7.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.34(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-1.95(m, 4H)

Rf R₁ 0.39R₂ 0.54

実施例 19 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-β-ペリジン)ザルコシンメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、ザルコシ

ンメチルエステル塩酸塩 (1.34 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.57 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ , CDCl₃): 7.26-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.32(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.69-2.99(m, 3H), 1.60-1.85(m, 4H)

Rf R₁ 0.33R₂ 0.36

10 実施例 20 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-アラニンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-アラニンエチルエステル塩酸塩 (1.54 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.63 g)

融点 (°C) : 95.0~98.0

NMR (δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.01-6.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.34(m, 2H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.30(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.95(m, 4H), 1.40(d, 7.1Hz, 3H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

20

Rf R₁ 0.32R₂ 0.46

実施例 21 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-β-アラニンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、β-アラニンエチルエステル塩酸塩 (1.54 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.49 g)

融点 (°C) : 101.9~103.4 °C

NMR (δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 6.10-6.21(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.16(q, 7.2Hz, 2H), 4.08-4.30(m, 2H), 3.52(dt, 5.8Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91(m, 2H), 2.52(t, 5.9Hz, 2H), 2.22(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88(m, 4H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H) Rf R₁ 0.20

R₂ 0.36

40 実施例 22 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-バリンエチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.20 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ , CDCl₃): 7.27-7.42(m, 5H), 6.04(d, 8.7Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31(m, 4H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10-2.24(m, 1H), 1.60-1.92(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 7.0Hz, 3H)

50 Rf R₁ 0.42

R₁ 0.53

実施例 2 3 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (D) - パリンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1. 32 g) と、D-パリンエチルエステル塩酸塩 (0. 91 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 66 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃) : 7.25-7.45 (m, 5H), 5.98 (d, 8.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.06-4.33 (m, 4H), 2.74-2.98 (m, 2H), 2.34 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09-2.24 (m, 1H), 1.59-1.95 (m, 4H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H), 0.93 (d, 6.9Hz, 3H), 0.90 (d, 6.9Hz, 3H)

R_f R_i 0.41

R₂ 0.55

実施例 2 4 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (L) - イソロイシメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2. 63 g) と、L-イソロイシメチルエステル塩酸塩 (1. 82 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3. 75 g)

融点 (°C) : 101.9-103.4

NMR (δ, CDCl₃) : 7.26-7.41 (m, 5H), 6.03 (d, 8.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.61 (dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.33 (tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.95 (m, 5H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.08-1.23 (m, 1H), 0.92 (t, 7.4Hz, 3H), 0.89 (d, 6.9Hz, 3H)

R_f R_i 0.40

R₂ 0.52

実施例 2 5 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (L) - ノルロイシンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1. 32 g) と、L-ノルロイシンエチルエステル塩酸塩 (0. 978 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 55 g)

融点 (°C) : 78.8-79.6

NMR (δ, CDCl₃) : 7.25-7.45 (m, 5H), 6.03 (d, 7.9Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.53-4.63 (m, 1H), 4.07-4.31 (m, 4H), 2.73-2.96 (m, 2H), 2.32 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94 (m, 6H), 1.28 (t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41 (m, 4H), 0.89 (d, 6.9Hz, 3H)

R_f R_i 0.40

R₂ 0.57

実施例 2 6 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (L) - O-ベンジルセリンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1. 32 g) と、L-O-ベンジルセリンエチルエステル塩酸塩 (1. 30 g)

を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1. 92 g)

融点 (°C) : 113.0 ~ 114.4

NMR (δ, CDCl₃) : 7.20-7.45 (m, 10H), 6.31 (d, 7.9Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.71 (dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57 (m, 2H), 4.20 (q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33 (m, 2H), 3.61-3.95 (m, 2H), 2.73-2.97 (m, 2H), 2.31 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95 (m, 4H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

R_f R_i 0.42

R₂ 0.54

実施例 2 7 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (L) - S-エチルシステインエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1. 32 g) と、L-S-エチルシステインエチルエステル塩酸塩 (1. 07 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 59 g)

融点 (°C) : 104.1 ~ 109.5

NMR (δ, CDCl₃) : 7.25-7.46 (m, 5H), 6.25-6.38 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.78 (dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22 (q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36 (m, 2H), 2.72-3.10 (m, 4H), 2.52 (q, 7.4Hz, 2H), 2.35 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99 (m, 4H), 1.30 (t, 7.1Hz, 3H), 1.23 (t, 7.4Hz, 3H)

R_f R_i 0.41

R₂ 0.55

実施例 2 8 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (L) - S-ベンジルシステインエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2. 63 g) と、L-S-ベンジルシステインエチルエステル塩酸塩 (2. 76 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 11 g)

融点 (°C) : 79.2 ~ 79.6

NMR (δ, CDCl₃) : 7.21-7.42 (m, 10H), 6.16 (d, 7.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.07-4.32 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.75-2.99 (m, 4H), 2.26 (tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90 (m, 4H), 1.26 (t, 7.1Hz, 3H)

R_f R_i 0.45

R₂ 0.54

実施例 2 9 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル) - (L) - チロシンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2. 63 g) と、L-チロシンエチルエステル塩酸塩 (2. 46 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3. 00 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃) : 7.26-7.42 (m, 5H), 6.92 (d, 8.4Hz, 2H), 6.73 (d, 8.5Hz, 2H), 5.98 (d, 7.8Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.78-4.87 (m, 1H), 4.20 (q, 7.1Hz, 2H), 4.08-4.27 (m, 2H),

87

2.95-3.15(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.25(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₁ 0.20

R₂ 0.48

実施例30 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジル-クロシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-O-ベンジルクロシンメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.29g)

融点(℃): 93.1~95.1

NMR(δ, CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.85-7.01(m, 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.78-4.89(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85(m, 4H)

Rf R₁ 0.38

R₂ 0.53

実施例31 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 8.12-8.21(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.05-7.45(m, 8H), 6.91-6.99(m, 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.41(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.18(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.82(m, 4H)

Rf R₁ 0.24

R₂ 0.46

実施例32 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジーン-4-カルボニル)-2-アミノ-アクリル酸-エチルエステル

実施例28で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(30ml)溶液に攪拌下35%過酸化水素水溶液を加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物のアセトニトリル(50ml)溶液に、炭酸カリウム(276mg)を加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで戻し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-H₂Oに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物質として得た(35mg)。

88

【0091】融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.81(s, 1H), 7.19-7.45(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38(m, 2H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.38(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98(m, 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.25

R₂ 0.57

実施例33 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80(m, 2H), 2.80-2.99(m, 2H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R₁ 0.32

R₂ 0.33

実施例34 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20(m, 3H), 4.03-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.47(m, 2H), 2.70-3.03(m, 2H), 2.44-2.70(m, 1H), 1.52-2.00(m, 4H)

Rf R₁ 0.40

R₂ 0.46

実施例35 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-アゼチン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-アゼチン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92(m, 0.35H), 4.68-4.78(m, 0.65H), 3.90-4.36(m, 4H), 3.97(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00(m, 3H), 2.10-2.47(m, 2H), 1.53-1.90(m, 4H)

Rf R₁ 0.26

R₂ 0.29

50 実施例36 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-

ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.71g)と、D, L-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.52g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.3Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_t 0.40

R_z 0.47

実施例37 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-D, L-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、D, L-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.94g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.77g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

Rf R_t 0.31

R_z 0.42

実施例38 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.42g)と、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.27g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.48(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.96(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 8H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_t 0.27

R_z 0.38

実施例39 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 76.9~81.7

NMR(δ , CDCl₃): 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_t 0.28

R_z 0.46

実施例40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.88g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.08(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

20 Rf R_t 0.38

R_z 0.52

実施例41 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.71g)と、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.73g)

融点(℃): 82.7~84.7

30 NMR(δ , CDCl₃): 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.00(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_t 0.35

R_z 0.52

実施例42 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.11g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 11.1Hz, 3.8Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R_t 0.55

R_z 0.60

50 実施例43 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ

ペリジーン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.73g)

融点(℃): 112.5~115.9

NMR(δ , CDCl₃): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.36

R₂ 0.56

実施例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジーン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.32g)

融点(℃): 141.1~146.9

NMR(δ , CDCl₃): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.35

R₂ 0.58

実施例45 N-(1-シクロペンタンカルボニル-4-ピペリジーン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1.13g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 22H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.19

R₂ 0.39

実施例46 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ピペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1.20g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.18g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.41-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.40

実施例47 N-(1-ベンゾイル-ピペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.16

R₂ 0.35

実施例48 N-[1-(N-フェニル-カルバモイル)-ピペリジーン-4-カルボニル]-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 182.2~184.9

NMR(δ , CDCl₃): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.10

R₂ 0.42

実施例49 N-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジーン-4-カルボニル]-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.17g)

融点(℃): 155.3~159.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₁ 0.47

R₂ 0.59

実施例50 N-[1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ピペリジーン-4-カルボニル]-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1.80g)と、1-ア

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (1.04 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02 g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.95-5.23(m, 2H), 4.25-4.78(m, 2H), 4.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 22H)

Rf R₀ 0.12

R₂ 0.21

実施例51 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例13で得られた化合物(1.67 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.92 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.24 g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.72-5.27(m, 4H), 4.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

Rf R₀ 0.17

R₂ 0.39

実施例52 N-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例14で得られた化合物(1.01 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80 g)

融点(℃): 110.8 ~ 111.7

NMR(δ , CDCl₃): 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13(q, 7.1Hz, 2H), 4.03-4.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.09(m, 6H)

Rf R₀ 0.25

R₂ 0.40

実施例53 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例15で得られた化合物(1.15 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.03 g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.19(m, 2H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.08(m, 14

H)

Rf R₀ 0.30

R₂ 0.48

実施例54 N-(1-アセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例16で得られた化合物(0.856 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.55 g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

Rf R₀ 0.06

R₂ 0.08

実施例55 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピロリジン

参考例3で得られた化合物(3.20 g)のクロロホルム溶液に氷冷攪拌下ピロリジン(3.06 ml)、トリエチルアミン(1.71 ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.35 g)を順次加えた。一夜攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1-N-塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0.45 g)を得た。

[0092] 融点(℃): 88.0 ~ 88.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 8H)

Rf R₀ 0.21

R₂ 0.22

実施例56 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例3で得られた化合物(3.20 g)と、チアゾリジン(2.18 g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.17 g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.15(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

Rf R₀ 0.37

R₂ 0.41

実施例57 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン

参考例3で得られた化合物(3.24 g)と、ピペリジ

ン (2.09 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.60 g)

融点 (°C) : 69.6~72.4

NMR (δ , CDCl_3) : 7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.34-3.64(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.60-2.71(m, 1H), 1.49-1.90(m, 10H)

Rf R_s 0.35

R_e 0.39

実施例 58 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジーン-4-カルボニル)-モルホリン

参考例 3 で得られた化合物 (3.21 g) と、モルホリン (1.06 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.32 g)

融点 (°C) : 84.7~87.7

NMR (δ , CDCl_3) : 7.28-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.40-3.72(m, 8H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.60-1.91(m, 4H)

Rf R_s 0.24

R_e 0.25

実施例 59 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジーン-4-カルボニル)-2-ホルミルピロリジン
水素化ホウ素リチウム (5.47 mg) の無水テトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に氷冷撹拌下実施例 33 の化合物 (1.5 g) の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール (5 ml) を滴下した。3時間撹拌後反応液に水 (15 ml) を加え、減圧下濃縮した。残留物をクロロホルム-1N塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出 (2回) し、先の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりブロリノール誘導体 (1.17 g) を得た。ブロリノール誘導体 (0.66 g) の無水ジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.13 ml) を加え次いでピリジーン-三酸化イオウ (1.29 g) の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。30分間撹拌後反応溶液を氷水にかけ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル層を10%-クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 (0.56 g) を得た。油状物質。

【0093】NMR (δ , CDCl_3) : 9.48-9.59(m, 1H), 7.22-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.55(m, 3H), 3.53-3.72(m, 2H), 2.52-3.00(m, 3H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R_s 0.19

R_e 0.23

実施例 60 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジーン-4-カルボニル)-2-ホルミルチアゾリジン

実施例 34 で得られた化合物 (0.30 g) を用いて、

実施例 59 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ , CDCl_3) : 9.45(s, 1H), 7.23-7.44(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.93-5.02(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.10-4.37(m, 2H), 3.12-3.40(m, 2H), 2.59-3.00(m, 3H), 1.45-1.94(m, 4H)

Rf R_s 0.20

R_e 0.36

10 実施例 61 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジーン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゼチジン
実施例 35 で得られた化合物 (0.70 g) を用いて、実施例 59 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.33 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ , CDCl_3) : 9.70-9.85(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-5.05(m, 1H), 3.85-4.35(m, 4H), 2.20-3.00(m, 5H), 1.55-1.95(m, 4H)

Rf R_s 0.12

R_e 0.10

実施例 62 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-ペリジーン-アミド

参考例 41 で得られた化合物 (3.945 g) のクロロホルム溶液を塩水で-10°Cに冷却し、撹拌下トリエチルアミン (1.4 ml) 次いでクロロ炭酸エチル (0.966 ml) を加えた。15分間撹拌後ピペリジン (0.989 ml) を加え、-10°Cで30分間撹拌後、室温に戻してさらに90分間撹拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5% NaHCO₃水溶液、飽和食塩水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.81 g) を得た。

【0094】融点 (°C) : 118.9~120.6

NMR (δ , CDCl_3) : 7.25-7.42(m, 5H), 6.68(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.00-5.13(m, 1H), 4.10-4.33(m, 2H), 3.35-3.61(m, 4H), 2.80-2.98(m, 2H), 2.38-2.61(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.45-2.08(m, 12H)

Rf R_s 0.22

R_e 0.29

実施例 63 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジーン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-ペリジーン-アミド

参考例 41 で得られた化合物 (3.95 g) と、ピロリジン (0.711 g) を用いて、実施例 62 に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.18 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ , CDCl_3) : 7.25-7.42(m, 5H), 6.50-6.63(m, 1H), 5.

97

12(s, 2H), 4.80-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

Rf R₁ 0.10

R₂ 0.15

実施例64 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-チアゾリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、チアゾリジン(0.892g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.88-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.32

実施例65 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(2.50g)と、参考例36で得られた化合物(1.62g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.24

実施例66 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-チアゾリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(0.782g)と、参考例37で得られた化合物(0.56g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.43-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R₁ 0.17

R₂ 0.39

実施例67 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペ

98

ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、ピロリジン(0.30g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.58-2.38(m, 12H)

Rf R₁ 0.05

R₂ 0.07

実施例68 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-チアゾリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、チアゾリジン(0.371g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.84(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.16

実施例69 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-ピロリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、ピロリジン(0.361g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 6H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 8H)

Rf R₁ 0.09

R₂ 0.18

実施例70 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-チアゾリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.32

実施例71 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ

ヘリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、ピロリジン(0.361g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.04g)

融点(℃): 187.9~189.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.60(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.08-4.37(m, 2H), 3.28-3.65(m, 4H), 2.71-2.97(m, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.21-2.10(m, 18H)

Rf R₁ 0.05

R₂ 0.11

実施例72 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ヘリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃): 184.1~187.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.09-4.35(m, 2H), 3.84(t, 6.3Hz, 2H), 2.93(t, 6.3Hz, 2H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.35(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.23-2.08(m, 14H)

Rf R₁ 0.14

R₂ 0.29

実施例73 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ヘリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-ピロリジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、ピロリジン(0.074g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.34g)

融点(℃): 167.9~169.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.44(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 3.55(t, 6.8Hz, 4H), 2.74-2.92(m, 2H), 2.25(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.04(m, 14H)

Rf R₁ 0.07

R₂ 0.09

実施例74 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ヘリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-チアゾリジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、チアゾリジン(0.100g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.14g)

融点(℃): 142.1~144.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.27-7.41(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.10-4.31(m, 2H), 3.87(t, 6.3Hz, 2H), 3.01(t, 6.3Hz, 2H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.26(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.51-1.91(m, 10H)

Rf R₁ 0.09

R₂ 0.18

実施例75 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイ

ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.28g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.21-7.39(m, 5H), 4.70-5.02(m, 1H), 4.64(dd, 8.1Hz, 3.9Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.04-4.15(m, 2H), 3.30-3.95(m, 6H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.51-2.65(m, 1H), 1.67-2.36(m, 12H)

Rf R₁ 0.03

R₂ 0.01

実施例76 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(3.24g)と、参考例38で得られた化合物(2.10g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.25g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.13-7.35(m, 5H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.30-3.92(m, 7H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.50-2.79(m, 3H), 1.55-2.35(m, 12H)

Rf R₁ 0.08

R₂ 0.06

実施例77 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.63(d, 15.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 4.62-4.70(dd, 8.1Hz, 3.8Hz, 1H), 3.95-4.80(m, 2H), 3.31-3.86(m, 6H), 2.78-3.30(m, 2H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.69-2.37(m, 12H)

Rf R₁ 0.04

R₂ 0.02

実施例78 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例47で得られた化合物(1.89g)と、ピロリジン(0.353g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.99g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.21-7.40(m, 5H), 5.70(s, 1H), 4.78-4.95(m, 2H), 4.42(d, 4.4Hz, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.30-3.61(m, 4H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.35(t, 11.5Hz, 3.8Hz,

1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R: 0.03

R_z 0.02

実施例79 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例48で得られた化合物(1.95g)と、ピロリジン(0.368g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.35g)

融点(℃): 215.4~218.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.65(d, 15.5Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.49-4.85(m, 1H), 4.02-4.35(m, 1H), 2.60-3.65(m, 6H), 2.47(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20-2.11(m, 18H)

Rf R: 0.04

R_z 0.03

実施例80 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例49で得られた化合物(1.38g)と、ピロリジン(0.257g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃): 173.8~174.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.14-7.35(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 3.25-3.68(m, 4H), 2.86-3.07(m, 3H), 2.51-2.78(m, 3H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R: 0.06

R_z 0.05

実施例81 N-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド 30

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.00g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.48(m, 5H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-4.85(m, 1H), 3.55-3.97(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.70-3.15(m, 2H), 2.43(t, 11.0Hz, 4.1Hz, 1H), 1.55-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.07

R_z 0.09

実施例82 N-(1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例20で得られた化合物(1.24g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.20-7.42(m, 5H), 6.22-6.36(m, 1H), 4.59(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.67(m, 1H), 3.83-3.96(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.32-3.55(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.60-2.78(m, 1H), 2.32(t, 11.2Hz, 3.7Hz, 1H), 1.38-2.07(m, 9H), 0.94(d, 6.7Hz, 3H), 0.89(dd, 6.7Hz, 2.9Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R_z 0.07

実施例83 N-[1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル]-(L)-バリン-ピロリジン-アミド 10

参考例18で得られた化合物(1.44g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.07-7.28(m, 5H), 6.24(d, 8.7Hz, 1H), 4.54(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.45-4.61(m, 1H), 3.69-3.83(m, 1H), 3.28-3.69(m, 4H), 2.78-2.98(m, 3H), 2.43-2.69(m, 3H), 2.28(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.37-2.02(m, 9H), 0.88(d, 6.8Hz, 3H), 0.83(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R_z 0.07

実施例84 N-[1-(4-フェニルブチリル)-ピペリジン-4-カルボニル]-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例21で得られた化合物(1.38g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.60g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.15-7.35(m, 5H), 6.31(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.53-4.66(m, 1H), 3.58-3.85(m, 2H), 3.36-3.56(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.68(t, 7.4Hz, 2H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.32(t, 7.4Hz, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.55-2.10(m, 11H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R_z 0.09

実施例85 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド 40

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.64(d, 15.5Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.40(d, 8.9Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.00-4.79(m, 2H), 3.36-3.77(m, 4H), 2.61-3.35(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 4.0Hz,

103

1H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R_s 0.06

R_s 0.07

実施例86 N-(1-(2-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロ
リジン-アミド

参考例22で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.88
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.96(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H),
7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1
H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.5
0-5.78(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.
35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.
45(tt, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.
8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R_s 0.06

R_s 0.09

実施例87 N-(1-(3-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロ
リジン-アミド

参考例23で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.57(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-
7.40(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H),
4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25
(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.3
5(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(tt, 11.1Hz, 4.0Hz, 1
H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8H
z, 3H)

Rf R_s 0.06

R_s 0.09

実施例88 N-(1-(4-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロ
リジン-アミド

参考例24で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.95
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.59(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H),
7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz,
1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.0
0-4.25(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.36-3.58(m, 3H), 2.
50

104

64-3.32(m, 2H), 2.45(tt, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10
(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R_s 0.05

R_s 0.08

実施例89 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.70
g)

融点(℃): 192.8 ~ 193.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H),
4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2
H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m,
2H), 2.32(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.
96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R_s 0.03

R_s 0.02

20 実施例90 N-(1-(N-フェニル-カルバモイ
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン
-ピロリジン-アミド

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、参考例
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.
45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1
H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.58(m,
3H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.37(tt, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.
62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R_s 0.02

R_s 0.06

実施例91 N-(1-(N-2-クロロ-フェニル-
カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-
(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例25で得られた化合物(1.41g)と、参考例
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0
Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d
t, 1.5Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9H
z, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.3
7-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(tt, 11.1Hz, 4.0H
z, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d,
6.8Hz, 3H)

50 Rf R_s 0.06

R_f 0.11

実施例 9 2 N-〔1-(N-3-クロロフェニル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 6 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86 g)

融点 (°C): 200.1 ~ 202.4

NMR (δ, CDCl₃): 7.46 (t, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H), 6.99 (dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, 8.8Hz, 1H), 4.61 (dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.37 (tt, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.96 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.7Hz, 3H)

R_f R_s 0.03

R_s 0.09

実施例 9 3 N-〔1-(N-4-クロロフェニル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 7 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.08 g)

融点 (°C): 215.3 ~ 218.0

NMR (δ, CDCl₃): 7.20-7.35 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.36 (d, 9.1Hz, 1H), 4.62 (dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.37-3.55 (m, 3H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.37 (tt, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.96 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_s 0.03

R_s 0.06

実施例 9 4 N-〔1-(1-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 8 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.89 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.74-7.95 (m, 3H), 7.33-7.64 (m, 4H), 6.30-6.48 (m, 1H), 4.83-4.99 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 3.60-3.76 (m, 1H), 3.34-3.60 (m, 4H), 2.83-3.08 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 1H), 1.50-2.13 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3H), 0.93 (d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_s 0.08

R_s 0.09

実施例 9 5 N-〔1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.80 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.82-7.95 (m, 4H), 7.45-7.58 (m, 3H), 6.36 (d, 8.8Hz, 1H), 4.63 (dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00 (m, 1H), 3.60-4.15 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 3H), 2.80-3.20 (m, 4H), 2.38-2.52 (m, 1H), 1.10-2.10 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3H), 0.92 (d, 6.8Hz, 3H)

R_f R_s 0.08

R_s 0.10

実施例 9 6 N-〔(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)メチル]カルバミン酸ピロリジンアミド

参考例 4 6 で得られた化合物 (2.57 g) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に Na₂CO₃ (1.59 g) の水溶液 (15 ml) を加えた。塩水で -10°C に冷却し、攪拌しながらクロロ炭酸フェニル (1.88 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結晶 (1.0 g) のクロロホルム溶液に、氷冷攪拌下ピロリジン (0.426 ml) を加えた。一夜攪拌後、さらにピロリジン (0.426 ml) を加え、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物 (0.737 g) を得た。

【0095】融点 (°C): 137.4 ~ 138.6

NMR (δ, CDCl₃): 7.27-7.43 (m, 5H), 5.15-5.37 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.25-3.70 (m, 12H), 1.80-2.00 (m, 4H)

R_f R_s 0.06

R_s 0.06

40 実施例 9 7 N-〔1-(4-メチルベンゼンスルホンル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例 1 1 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.76 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.32 (d, 8.3Hz, 2H), 6.26 (d, 8.8Hz, 1H), 4.58 (dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.82 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.45

(m, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H), 0.86(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.25

実施例98 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例32で得られた化合物(1.79g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.9g)

融点(℃): 108.7~109.5

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

Rf R₁ 0.05

R₂ 0.07

実施例99 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例33で得られた化合物(1.98g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.7g)

融点(℃): 151.1~152.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10(t, J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) Rf R₁ 0.10

R₂ 0.13

実施例100 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例32で得られた化合物(0.359g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.4g)

融点(℃): 58.3~61.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.45(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-2.90(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

Rf R₁ 0.10

R₂ 0.11

実施例101 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例33で得られた化合物(0.397g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.3g)

融点(℃): 61.3~65.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.98(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.55-2.05(m, 4H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.22

実施例102 E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(1.1g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.74g) 収率

10 融点(℃): 149.7~151.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.45(m, 6H), 7.24-(d, J=13.8Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.85-2.05(m, 4H)

Rf R₁ 0.06

R₂ 0.10

実施例103 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例35で得られた化合物(845mg)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷攪拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.23g)を少量ずつ加えた。30分間攪拌後参考例30で得られた化合物(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た(0.28g)。

【0096】収率

融点(℃): 油状

30 NMR(δ , CDCl₃): 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-2.05(m, 4H)

Rf R₁ 0.06

R₂ 0.05

実施例104 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(1.53g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 2.63(tt, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.10(m, 8H)

Rf R₁ 0.07

R₂ 0.10

50 実施例105 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-

109

ルービペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(2.3g)と、参考例35で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例103に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=13Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4Hz), 3.18(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3H, 2.1H), 2.58(tt, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 8H)

Rf R₀ 0.08

R₀ 0.07

実施例106 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジンアミド

参考例36で得られた化合物(0.85g)及び参考例30で得られた化合物(1.101g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。

【0097】収率

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(dd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 11H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₀ 0.11

R₀ 0.17

実施例107 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-2.38(m, 14H)

Rf R₀ 0.14

R₀ 0.19

実施例108 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-

110

ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.34(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

Rf R₀ 0.15

R₀ 0.43

実施例109 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例39で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリン誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.20(m, 10H)

Rf R₀ 0.11

R₀ 0.22

実施例110 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例40で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.48(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.60(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.34(dd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.50-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R₀ 0.10

R₀ 0.32

実施例111 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例42で得られた化合物(2.38g)と、L-プロ

111

ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.22 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ , CDCl₃): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.07-4.35 (m, 2H), 3.48-3.95 (m, 4H), 2.72-2.95 (m, 2H), 2.49-2.65 (m, 1H), 1.40-2.32 (m, 12H)

Rf R_t 0.07

R_z 0.07

実施例 112 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - プロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 2 で得られた化合物 (2.31 g) と、L-チオプロリノール (0.802 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.82 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ , CDCl₃): 9.45-9.60 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.33-5.45 (m, 4H), 4.05-4.33 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 2H), 2.70-3.53 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 1H), 1.50-2.45 (m, 8H)

Rf R_t 0.06

R_z 0.11

実施例 113 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - チオプロリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (3.33 g) と、L-プロリノール (0.809 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.57 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ , CDCl₃): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (t, 7.3Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 3H), 4.07-4.34 (m, 2H), 3.50-3.98 (m, 2H), 3.12-3.45 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 1H), 1.50-2.28 (m, 8H)

Rf R_t 0.08

R_z 0.16

実施例 114 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - チオプロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (4.40 g) と、L-チオプロリノール (1.46 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.50 g)

融点 (°C) : 非晶質

112

NMR (δ , CDCl₃): 9.45-9.58 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.10-5.50 (m, 8H), 2.50-3.60 (m, 7H), 1.45-2.10 (m, 4H)

Rf R_t 0.10

R_z 0.29

実施例 115 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 4 で得られた化合物 (2.45 g) と、L-プロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.137 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ , CDCl₃): 9.48 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 2H), 3.42-3.67 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.36 (dd, 11.5Hz, 3.7Hz, 1H), 1.20-2.20 (m, 18H)

Rf R_t 0.10

R_z 0.18

実施例 116 N- (1- (2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (4.76 g) と、参考例 4 0 で得られた化合物 (4.37 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ , CDCl₃): 9.51 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.44-7.67 (m, 3H), 6.11-6.29 (m, 1H), 4.30-5.08 (m, 5H), 3.60-4.20 (m, 1H), 2.80-3.50 (m, 4H), 2.30-2.53 (m, 1H), 1.40-2.20 (m, 5H), 1.07 (d, 6.8Hz, 3H), 0.98 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R_t 0.06

R_z 0.15

実施例 117 (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル) - (L) - バリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

実施例 11 で得られた化合物 (1.45 g) を参考例 7 に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸と L-プロリノール (0.361 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ , CDCl₃): 9.52 (d, 1.6Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 5.15 (s, 3H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 9H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.05 (d, 6.7Hz, 3H), 0.96 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R_t 0.09

R_z 0.18

実施例118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホ
ルミルピロリジン-アミド

参考例50で得られた化合物(3g)とL-プロリノ
ール(0.946g)を用いて、実施例62に準ずる方法
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導
体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得
た。(1.1g)

融点(°C): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.49(d, J=3Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.40-4.45(m, 1H), 3.45-3.70(m, 10H), 3.50-3.90(m, 4H), 1.90-2.15(m, 4H)

R_f R_i 0.09

R_e 0.08

実施例119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-
ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホ
ルミルピロリジン-アミド

参考例51で得られた化合物(1.7g)と、L-プロ
リノール(0.606g)を用いて、実施例62に準ず
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.5g)

融点(°C): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.49(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30-4.45(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.57-3.75(m, 2H), 3.12(t, J=12H, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 6

H), 1.57-1.71(m, 2H)

R_f R_i 0.12

R_e 0.12

実施例120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測
定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴
(芳本忠および鶴大典, 蛋白質核酸酵素, 29, 127
~133(1984))の方法を一部改良して測定した。
即ち、250mU/mlプロリルエンドペプチダーゼ溶
液50 μ l、被験薬溶液(10%DMSO)25 μ l、
精製水25 μ l及び200mMリン酸緩衝液(pH7.
0)350 μ lを含む混合液を37°Cで3分間加温し
た。反応は2.5mM Z-Gly-Pro-p.NA溶
液(40%Dioxan)50 μ lを加えて開始し、3
7°Cで正確に10分間反応した後、10%トリトンX-
100を含む酢酸緩衝液(pH4.0)500 μ lを加
えて反応を停止し、410nmでの吸光度(a)を測定
した。

【0098】同時に被験薬溶液の代わりに10%DMS
O溶液のみを用いた盲検の吸光度(b)を測定し、プロ
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5
0%阻害に必要な量(IC₅₀)を求めた。

【0099】 $[(b-a)/b] \times 100$

【0100】

【表1】

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
3	6.0	67	0.12	89	0.55
8	13.0	68	0.10	94	0.075
13	8.3	69	0.25	95	0.0069
20	5.3	70	0.14	107	0.0039
22	4.6	71	0.93	108	0.0020
26	8.5	72	3.50	109	0.00054
29	4.6	75	0.69	110	0.00007
40	3.5	76	0.26	111	0.0011
41	6.4	77	0.24	112	0.0039
59	6.5	79	1.10	113	0.0012
63	0.67	80	2.70	114	0.0015
64	0.59	83	0.24	115	0.0095
65	0.066	85	0.17	117	0.0017
66	0.062	86	0.033	118	0.0057
		116	0.000192	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 69/74		Z 9279-4H		
69/757		Z 9279-4H		
271/38		6917-4H		
317/24		8217-4H		
317/44		8217-4H		
C 0 7 D 205/04		7019-4C		
207/16		7019-4C		
207/18		7019-4C		
211/60		9165-4C		
211/62		9165-4C		
211/96		9165-4C		
223/06		6701-4C		
225/02		6701-4C		
243/04		7180-4C		
401/06		8829-4C		
413/06		8829-4C		
417/06		9051-4C		
// A 6 1 K 31/16		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/185		8413-4C		
31/19		8413-4C		
31/195	A E D	8413-4C		
31/215		8413-4C		
31/22		8413-4C		
31/235		8413-4C		
31/255		8413-4C		
31/395		7475-4C		
31/40		7475-4C		
(72) 発明者 関根 安男			(72) 発明者 稲葉 二郎	
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ			東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ	
ビオ株式会社内			ビオ株式会社内	
(72) 発明者 柴田 昌裕			(72) 発明者 高崎 和彦	
東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ			東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ	
ビオ株式会社内			ビオ株式会社内	